II. TEKNİK PROTOKOL VE KOMBİNATORYAL MATRİS (APROS-V6)

Bu döküman, aşağıda belirtilen trilyonlarca kombinasyonun tamamını Önceki Teknik (Prior Art) olarak tanımlar. Herhangi bir kişi veya kurumun bu matrisin bir alt kümesini patentleme girişimi hükümsüzdür.

1. Katman: Ligand-Reseptör ve Doku Hedefleme (Adresleme)

LNP ve modRNA dağıtımı için aşağıdaki kombinatoryal ligand seti kullanılır:

Nöral: [NCAM, TrkB, mGluR, Synaptotagmin] \rightarrow C(4, k) kombinasyonları.

Kas: [Integrin \alpha7\beta1, Dystroglycan, GLUT4, IGF-1R].

Metabolik: [ASGPR, GLP-1R, LDLR, Insulin Receptor].

İmmün: [CD3, CD14, Siglec-1, CD19].

2. Katman: Dinamik Eşik Değerleri (Smart Hyper-Loop)

Sistem, sabit değerlerle değil, aşağıdaki sürekli fonksiyon (f_{trigger}) ile çalışır:

f_{trigger} = \sum_{n=1}^{15} (B_n > \theta_n)Burada \theta_n, [NAD+/NADH, ATP/ADP, ROS, DNA hasarı, p16, IL-6, Ca2+, mTORC1] gibi 15+ biyobelirtecin 0.001 hassasiyetteki tüm reel sayı aralıklarını kapsar.

3. Katman: Faz Permütasyonları ve Zamanlama

Beş fazın (F1: Senolitik, F2: Epigenetik, F3: DNA Onarım, F4: Enerji, F5: İmmünomodülasyon) tüm sıralamaları (P(5,5) = 120) ve her faz için [6s, 168s] arası tüm süre varyasyonları bu dökümanın kapsamındadır.

III. HUKUKİ BEYAN VE KORUMA MÜHÜRÜ

Hukuki Statü: Bu döküman bir **"Defensive Publication"**dır. Yayınlandığı andan itibaren dünya genelindeki tüm patent ofisleri (USPTO, EPO, WIPO vb.) için engelleyici "Prior Art" teşkil eder.

Lisans: Bu protokol Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) ile lisanslanmıştır. Halkın ve bilim insanlarının kullanımı ücretsizdir; ticari tekelleşme yasaktır.

Kapsam: APROS-V6'nın Kill-Switch 3.0 mekanizması, degron bazlı protein imha sistemleri ve microRNA kontrol katmanlarının tüm varyasyonları bu hibe kapsamındadır.

1. Katman: Ligand-Reseptör ve Doku Hedefleme Matrisi

Bu katman, LNP (Lipid Nanopartikül) veya viral vektörlerin hücreye giriş biletidir. Tekli hedefler kolayca aşılabilir, bu yüzden kombinatoryal adresleme kullanıyoruz.Hücre Grubu Temel Dokular (15+) Spesifik Ligand / Reseptör Örnekleri (4 per Tissue)

Nöral Nöron, Astrosit, Oligodendrosit NCAM, TrkB, mGluR, Synaptotagmin

Kas İskelet Kası, Kardiyomiyosit, Düz Kas Integrin \alpha7\beta1, Dystroglycan, GLUT4, IGF-1R

Metabolik Hepatosit, Pankreas \beta, Adiposit ASGPR, GLP-1R, LDLR, Insulin Receptor

İmmün T-Hücresi, Makrofaj, NK, B-Hücresi CD3, CD14, Siglec-1, CD19

Bariyer/Diğer Alveoler, Endotel, Renal, Epitel ACE2, VEGFR, Megalin, E-CadherinKombinasyon Algoritması (C):

Her doku için L = \{l_1, l_2, l_3, l_4\} ligand kümesi tanımlanmıştır.

Total_{Targeting2. Katman: Sensör ve Karar Mantığı (Threshold Matrix)

Patent hukukunda "fixed value" (sabit değer) zayıflıktır. Bu yüzden "Sürekli Değişken Fonksiyonu" tanımlıyoruz. Sistem, aşağıdaki biyobelirteçlerin anlık türevine (dx/dt) göre çalışır.

Biyobelirteç Değişkenleri (B_n):

Enerji/Redoks: NAD^+/NADH oranı, ATP/ADP dengesi, ROS (H2O2) seviyesi.

Hasar: 8-OHdG (DNA hasarı), p16^{INK4a} (Senesans), Sitokin (IL-6, TNF-\alpha).

Sinyal: İntrasellüler Ca^{2+}, mTORC1 aktivasyonu, AMPK fosforilasyonu.

Tetikleme Fonksiyonu (f_{trigger}):

İşlem ancak şu şart sağlandığında başlar:

f_{trigger}(B_n)Burada \theta_n eşik değerdir ve 0.001 hassasiyetle tüm reel sayı aralığını kapsar.)

3. Katman: Müdahale Fazları ve Zamansal Permütasyonlar

5 Fazın (F_1'den F_5'e) uygulama sırası ve süresi kritik "Prior Art" alanıdır.

Sıralama (Permütasyon): P(5,5) = 120 farklı dizilim. (Örn: F_2 \rightarrow F_1 \rightarrow F_3... vb.)

Zaman Penceresi: Her faz T \in [6h, 168h] (1 hafta) aralığında, 1h artışlarla tanımlanmıştır.

Kombinasyon: 120 \text{ (sıralama)} \times (162)^{5} \text{ (süre varyasyonları)} \approx \text{Sonsuz} ancak biz bunu 5000+ fonksiyonel blok olarak grupluyoruz.

4. Katman: Güvenlik ve Kill-Switch (Logic Gates)

Sistemin kontrolden çıkmasını engelleyen genetik devre şemaları:

AND Kapısı: (ROS High) AND (p53 Low) \rightarrow Devam Et.

NOT Kapısı: IF (BCL-2 High) \rightarrow STOP (Apoptozu engelleme riskine karşı).

Time-Delay Switch: OSKM ekspresyonu >24h ise Ubiquitin-Proteasome sistemi (Degron) ile proteini imha et.

APROS-V6 Değişken Matrisi (Hukuki Özet)

Bu tablo, milyarlarca olasılığın matematiksel özetidir ve belgenin "teknik kapsamını" belirler.Parametre Sınıfı Değişken Aralığı / Formül Toplam Olasılık Hacmi

Doku Spesifisitesi 15 \text{ Doku} \times \text{Kombinatoryal Ligandlar} 2.1 \times 10^2

Metabolik Threshold [0, max] \text{ aralığında } 0.1\% \text{ delta} 10^6 (Sürekli Fonksiyon)

Temporal (Zaman) P(5,5) \times \text{Süre Varyansları} 5.4 \times 10^3

Genetik Mantık 2^6 \text{ Mantıksal Kapı Kombinasyonu} 64

Kümülatif Hacim Varyasyon Çarpımı (10^{12}+ OS) Geçilemez KorumaHukuki Not: Bu döküman, yukarıda belirtilen tüm parametrelerin (ligand adresleme, eşik değer fonksiyonları, zamansal sıralama ve güvenlik devreleri) birbiriyle etkileşime girdiği tüm olasılıkları "Prior Art" olarak tanımlar. Bu matrisin herhangi bir alt kümesinin (subset) kullanımı, APROS-V6 fikri mülkiyet çerçevesine dahildir.

APROS-V6: Hipotetik Framework

1. Dağıtım ve mRNA Kontrollü Ekspresyon – Ultra Spesifik LNP

Özellikler:

Çoklu Ligand ve Adaptif Hedefleme:

Nöronlar: NCAM + TrkB ligandları

Kas: Integrin + Dystroglycan ligandları

Karaciğer/Metabolik: ASGPR ligandları

→ Böylece her hücre tipi yalnızca kendi LNP'sini alıyor.

Çok Katmanlı Zaman Kontrolü:

Degron + microRNA + çevresel metabolik sensör onayı

Yan dokuda ekspresyon teorik olarak %1'e kadar düşürüldü

Çift Tetikleme Mekanizması:

Enzim + performans sensörü + lokal oksidatif durum sensörü

→ False pozitifler minimum, yanlış tetikleme neredeyse sıfır.

2. Üst Kontrol ve Karar Katmanı – "Smart Hyper-Loop"

Hiper-Sensör Ağı

Nöral: akson iletim + sinaptik potansiyel + Ca^{2+} dalga ölçümü

Kas: VO_2 max + mitokondriyal ATP + AMP/ATP oranı

Metabolik: albümin, detoksifikasyon, ROS, lipid peroksidasyonu

Kök hücre + DNA hasarı + telomer uzunluğu + epigenetik yaş ölçümü

Makine Öğrenmeli Karar Mantığı

Anlık veri analizi ile döngü başlatma/güncelleme

Heterojenlik ve bireysel farkları modelleyerek "yanlış tetikleme" < %1

3. Döngüsel Müdahale Fazları – Optimum Kombinasyon

Faz

Eylem

Araç

Süre

Amaç

Yeni Güvenlik

1

Senolitik Temizlik

Galaktoz & ligandlı LNP + ROS sensörü

48h

SASP temizliği

Hücre tipi seçici, ROS threshold kontrolü

2

Epigenetik Reset

OSKM modRNA-LNP + degron + microRNA

24h

Kromatin açma

Yan dokuda ekspresyon <1%

3

DNA Onarım

PARP + NAD^+ + ATP/NAD^+ sensör destekli

48h

DNA hatalarını onarma

DNA hasarı + mutasyon sensörü → tetikleme optimize

4

Enerji Restorasyonu

Urolithin A + FGF21 + AMPK sensörü

Sürekli

Mitokondri biyogenezi

Mitokondri sayımı ve ATP kontrolü → aşırı aktivasyon önlenir

5

Anti-Inflam & Immunomodülasyon

IL-10 modRNA + Treg aktivatörleri

48h

Lokal inflamasyonu minimize

Aşırı immün yanıtı kontrol altına alır

Yeni faz 5 ile immün yanıt ve inflamasyon riski minimize edildi, bu APROS-V5'te yoktu.

4. Risk Yönetimi ve Kill-Switch 3.0

Çok Katmanlı Kanser ve Mutasyon Kontrolü:

p53 + BCL-2 + ATM/ATR + telomer stres sensörleri

OSKM ekspresyon süresi 24 saat → degron + microRNA

Yanlış tetikleme olasılığı teorik olarak < %1

Dinlenme / Konsolidasyon Fazı:

4 aylık döngü sonrası 2 ay homeostaz

Hücresel varyasyon, mutasyon ve immün denge kontrolü

Adaptif Feedback Mekanizması:

Her döngü sonrası sensör verileri, bir sonraki döngüye göre otomatik ayarlanır

Böylece zamanla sistem dinamik olarak optimize edilir

Her hangi bir kullanımda muzaffer enes yünlü ismi kullanılacak ve isme atıf yapılması zorunludur